

“Neuroregeneración. ¿Dónde estamos? ¿Qué podemos esperar?”

Desde el Institut Guttmann y BIOCAT, los pasados 23 y 24 de octubre se celebró el “B-DEBATE - International Center for Scientific Debate BARCELONA”, en el marco del CosmoCaixa. Esta iniciativa estuvo organizada por la colaboración entre BIOCAT y la Obra Social “La Caixa”, promotores de la iniciativa “B-DEBATE” y el Institut Guttmann, Hospital de Neurorrehabilitación, Instituto Universitario adscrito a la Universidad Autónoma de Barcelona.



Joan Vidal
*Jefe de la Unidad de Lesión Medular
Institut Guttmann*

El principal objetivo del B-DEBATE fue el concentrar científicos de vanguardia, desde la investigación básica a la aplicada, que cubrieran todas las etapas de la investigación translacional y la innovación clínica. Y ello, para fomentar la colaboración multidisciplinar enfocada a largo plazo, acelerando la traslación a la clínica de los prometedores resultados existentes en la investigación básica y animal.

Un grupo de 16 de los más importantes investigadores en neuroregeneración a nivel mundial se reunieron en Barcelona, junto a unos 50 clínicos e investigadores nacionales, con un formato atrevido. Se intentó fomentar el intercambio de conocimientos entre investigadores de vanguardia, a nivel internacional, en torno a la pregunta: “¿Es la neuroregeneración la frontera común de la bioingeniería, la neurociencia, la robótica y la neurorrehabilitación?”

El formato del B-DEBATE se organizó en cuatro sesiones (dos cada día). Durante las mismas, cuatro panelistas, seleccionados entre la comunidad científica internacional,

realizaron una exposición sobre el tema propuesto por el comité científico. A continuación tuvo lugar un debate científico entre los ponentes de las sesiones, el resto de los ponentes participantes en el B-DEBATE y el resto de investigadores invitados a participar.

En este resumen que presentamos para este número del “Sobre Ruedas”, destacamos algunas intervenciones interesantes que se produjeron durante esos dos intensos días.

El Dr. James Guest, profesor asociado de la Universidad de Miami y uno de los miembros más activos del Miami Project, resumía en estos términos su intervención en relación a la neuroregeneración en la lesión medular:

“Tal vez el aspecto biológico más optimista en que se ha apoyado el entusiasmo y la esperanza de una posible reparación estructural de la médula espinal lesionada, ha sido el hallazgo de la regeneración que se produce después de una lesión nerviosa periférica. La posibilidad en la práctica clínica



de utilizar injertos autólogos de nervio periférico como un puente para el crecimiento axonal en el segmento distal del nervio que está experimentando la degeneración walleriana. El interés en la aplicación de injertos de nervios periféricos en el sistema nervioso central tiene una larga tradición que empieza con Ramón y Cajal y continúa con las importantes contribuciones de Albert Aguayo y otros neurocientíficos. Estos injertos de nervio periférico pueden ser elementos esenciales para la regeneración axonal y la mielinización nerviosa. El desarrollo de técnicas para purificar y expandir células de Schwann en pequeños segmentos de nervio donante autólogo permiten ensayos para valorar los efectos de las células de Schwann trasplantadas en la médula espinal lesionada.

Existe hoy en día una gran cantidad de datos preclínicos que demuestran que los trasplantes autólogos con células de Schwann en la médula espinal tienen efectos beneficiosos. Por lo tanto, se justificaría, a día de hoy, iniciar ensayos clínicos en fase aguda. La FDA ha aprobado la realización de un ensayo clínico con trasplante de células Schwann autólogas en pacientes con lesión medular completa a nivel torácico."

Finalmente, el Dr. James Guest concluyó su intervención asegurando que el futuro en la mejora de la funcionalidad, tras una lesión medular, se producirá con la utilización de terapias combinadas con células, junto a otros productos biológicos destinados a aumentar la potencialidad del crecimiento axonal, y reduciendo la inhibición de la regeneración, junto con la neurorrehabilitación y la neuroestimulación.

Interesante fue la conferencia del profesor John Steeve, investigador principal de ICORD y profesor del Departamento de Neurociencias de la Universidad British Columbia de Canadá, quien, a la pregunta de si existe hoy en día alguna evidencia científica sobre los tratamientos actuales que se

Existe hoy en día una gran cantidad de datos preclínicos que demuestran que los trasplantes autólogos con células de Schwann en la médula espinal tienen efectos beneficiosos.

realizan tras una lesión medular traumática, insistía en que "únicamente se ha podido demostrar una cierta utilidad de la descompresión quirúrgica precoz, antes de las 24 horas, después de la lesión. Asimismo, existe una gran cantidad de datos que demuestran la eficacia del proceso neurorrehabilitador posterior, la terapia rehabilitadora intensiva, de cara a mejorar la funcionalidad de una persona que ha sufrido una lesión espinal. Pero, desgraciadamente, en la actualidad "NO" existe ninguna evidencia científica de que alguna de las intervenciones en fase aguda con fármacos o trasplantes celulares hayan demostrado eficacia comprobada. Sin embargo, la realidad y la esperanza para muchos clínicos y pacientes es que hoy en día existen más ensayos clínicos en curso que todos los acumulados en tiempos anteriores y, además, existe una mayor conciencia de cómo mejorar los diseños de los protocolos de investigación para detectar adecuadamente los posibles beneficios terapéuticos de todos estos ensayos".

En los mismos términos se pronunció el Dr. Dan Lammertse, director científico del Craig Hospital y profesor de la Universidad de Colorado en Denver, EEUU, quien insistió en que "en estas tres últimas décadas se han producido más avances en la investigación de la reparación de las lesiones medulares que en toda la historia. Muchos investigadores mantienen la esperanza de que con los grandes avances publicados en la literatura con trabajos científicos de alto nivel en fases preclínicas (experimentación animal), junto con un mejor diseño de los ensayos clínicos en humanos, se conseguirán avances relevantes



hacia la “curación” de la lesión medular. “Durante su intervención, el Dr. Lammertse revisó gran parte de los ensayos clínicos actuales, que han ayudado a conseguir un alto nivel de conocimiento de la patofisiología de la lesión medular, así como de posibles terapias de futuro.

Una de las charlas que de entrada había creado más expectativas entre los asistentes era la de la Dra. Ann Tsukamoto, vicepresidenta de la empresa StemCells Inc., la única empresa de células que hoy en día ha organizado y financiado un ensayo con células madre en humanos, de una forma científica y fiable.

Con el título “Clinical Translation of Human Neural Stem Cells for Neurodegenerative Disorders”, la Dra. Tsukamoto resumió su intervención con que “hoy en día existen pocos o ningún tratamiento efectivo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o lesiones en el cerebro, o en la médula espinal o en otras patologías. Los trasplantes de células madre neurales humanas ofrecen la posibilidad de tratar estas enfermedades y pueden representar un emocionante reto futuro. La empresa Stem Cells ha desarrollado una composición altamente purificada de células madre neuronales humanas que aisladas, expandidas y almacenadas como bancos de células, HuCNS-SC®.

Cuando estas células son trasplantadas en el cerebro de roedores inmunodeficientes, las células madre neurales humanas residen y proliferan en los host neurales. Migran en el cerebro y se diferencian de una manera apropiada en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Cuando se trasplantan en la médula espinal por encima y por debajo del lugar de la lesión, estas células también migran y se diferencian ampliamente, remielinizan y crean nuevas conexiones sinápticas con las neuronas de acogida. Estas células han demostrado que producen factores neurotróficos implicados en la neuroprotección y, asimismo, tienen capacidad de convertirse en oligodendrocitos maduros. Por otra parte, una vez trasplantadas, sobreviven a largo plazo en el cerebro de acogida, sin

Dra. Tsukamoto:
... “hoy en día existen pocos o ningún tratamiento efectivo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o lesiones en el cerebro, o en la médula espinal o en otras patologías”.

efectos secundarios como la formación de tumores u otros efectos adversos. Por lo tanto, un solo trasplante de células madre neurales humanas ofrece la perspectiva de un beneficio clínico duradero.

Hasta la fecha se han iniciado cuatro ensayos clínicos, dos estudios que ya se han completado, uno en la enfermedad de Batten, una enfermedad rara consistente en depósitos lisosomales, y un segundo ensayo en el PMD, un trastorno de la mielinización. En ambos casos, tras cinco años posimplante de las células madre, se ha conseguido revertir el curso fatal de la enfermedad.

Se acaba de iniciar un ensayo clínico en pacientes con una lesión medular crónica, de más de un año de evolución, y estamos aún a la espera de resultados definitivos, pero indudablemente abre una línea de investigación muy esperanzadora. Los datos clínicos hasta ahora obtenidos demuestran la seguridad de estas células humanas, así como que deben facilitar, en un futuro, la realización de ensayos clínicos que ayuden a demostrar la eficacia de los trasplantes de células madre neuronales humanas.

El B-DEBATE siguió durante esos dos días, con la participación de otros grandes investigadores. Apasionante fue la intervención del Dr. Juan Carlos Izpisua, profesor del laboratorio de expresión génica del Instituto Salk de San Diego, en EEUU, y también director del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona. Los trabajos del Dr. Izpisua, uno de los referentes mundiales, se focalizan en comprender la biología de las células madre, el desarrollo de órganos y tejidos, y la regeneración.

La posibilidad de diferenciar las iPSCs en diferentes tipos celulares ofrece un potencial ilimitado para realizar estudios en humanos, en especial en el modelo del SNC. A lo largo de toda su exposición, el Dr. Izpíua sentó las bases para futuros estudios muy prometedores sobre el empleo de las iPSCs en trasplantes por lesiones del cerebro y la médula. Las conferencias continuaron con aportaciones sobre neuroregeneración por parte de grandes líderes mundiales de la especialidad, como el Dr. François Feron, de Francia. Asimismo, intervino el profesor Armin Blesch, de la Universidad de California, en EEUU, quien presentó trabajos recientes sobre aproximaciones neuroregenerativas en el modelo de la lesión medular y los pasos siguientes que hay que realizar para futuros ensayos clínicos en seres humanos.

Impactantes fueron las aportaciones de investigadores como el profesor Reggie Edgerton, de la Universidad de UCLA de Los Ángeles, en EEUU, que desarrolla su actividad centrada en el desarrollo de nuevas tecnologías de estimulación y neuromodulación a nivel de circuitos espinales, de cara a conseguir movimientos voluntarios, y la del Dr. Leigh R. Hochberg, profesor de Harvard, en EEUU, con su proyecto sobre estimulación cortical invasiva (BrainGate) en modelos de lesión de ictus, lesión medular y otras enfermedades neurodegenerativas. Estos estudios preliminares muestran la posibilidad de obtener señales del cerebro y transmitir las, a través de electrodos implantados (neuroprótesis), a extremidades paralizadas o dispositivos robóticos que ayuden a conseguir movimientos controlados en personas que han sufrido una grave lesión del SNC.

Finalmente, las aportaciones del Dr. Rajiv Ratan, de la Universidad de Cornell de Nueva York, en EEUU, y el Dr. Alvaro Pascual-Leone, de la Universidad de Harvard, en Boston (EEUU), sentaron las bases sobre el papel de la modulación de la plasticidad cerebral en todo este complejo entramado de los mecanismos de neuroregeneración.

Pocas veces tiene uno la posibilidad de participar en una reunión con investigadores de tan alto nivel, que hoy en día constituyen seguramente los líderes mundiales en neurociencias, bioingeniería y robótica aplicada a los pacientes afectados por una lesión del SNC y neurorrehabilitación.

En el futuro, es probable que todas estas líneas de investigación permitan reparar, parcial o totalmente, una lesión del cerebro o de la médula, por ejemplo, induciendo fenómenos de neuroregeneración. Estos fenómenos, como pudimos constatar durante esta reunión, se han visto ya a nivel básico con animales de experimentación, con resultados interesantes, y se empiezan a demostrar ya en los diferentes ensayos clínicos en seres humanos. Trasladar estos hallazgos experimenta-

En el futuro, es probable que todas estas líneas de investigación permitan reparar, parcial o totalmente, una lesión del cerebro o de la médula.

les a las personas es uno de los retos más importantes que tenemos que realizar durante estos próximos años; de aquí la necesidad de crear grupos en los que participen tanto los investigadores básicos como clínicos.

Los hospitales de neurorrehabilitación tienen por delante un reto apasionante. Deben estar preparados para incluir estas nuevas terapias en los tratamientos clínicos habituales de los pacientes afectados de daño neurológico, y después poder valorar si son eficaces, analizando los resultados de todas estas terapias.

En estos últimos años, nuevos paradigmas de la rehabilitación se están imponiendo entre los profesionales e investigadores relacionados con la neurorrehabilitación, que abren nuevas vías de esperanza para la curación de enfermedades neurológicas.



Peristeen®

Sistema de evacuación intestinal

Peristeen® te ayuda a recuperar el control del intestino neurogénico. Te da la confianza y la libertad para vivir la vida como tú quieres. Dos versiones: Peristeen® Standard y Peristeen® Small. Consulta a tu especialista.

Coloplast Product Medical, S.A. González de Sotomayor 5, 4ª planta - 28027 Madrid, España. Tel: 91 312 18 02 - Fax: 91 312 14 66 - Email: atm@coloplast.com
www.coloplast.es Coloplast es una marca registrada de Coloplast A/S. © 2015 Coloplast. Todos los derechos reservados por Coloplast Product Medical, S.A.



Coloplast
Directo
900 21 04 74



Coloplast